

(12) NACH DEM VERTRETER ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Dezember 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/101456 A1

not. JG

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/53**,
A61P 9/00, 25/00

KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/05695

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. Mai 2003 (30.05.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 24 462.6 3. Juni 2002 (03.06.2002) DE

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(71) Anmelder (nur für US): NIEWÖHNER, Maria (Erbin des verstorbenen Erfinders) [DE/DE]; Gartenstr. 3, 42929 Wermelskirchen (DE).

(72) Erfinder: NIEWÖHNER, Ulrich (verstorben).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HÄNING, Helmut [DE/DE]; Pahlkestr. 17, 42115 Wuppertal (DE). BISCHOFF, Erwin [DE/DE]; Pahlkestr. 73, 42115 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/101456 A1 (54) Title: USE OF COMPOUNDS THAT STIMULATE CGMP

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON CGMP STIMULIERENDEN VERBINDUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of compounds that stimulate cGMP, in particular imidazo[1,3,5]triazinones, for producing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of diseases, in which the clinical picture can be improved and/or cured by the improvement of the micro-circulation of tissue containing a phosphodiesterase that metabolises cGMP.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von cGMP stimulierenden Verbindungen, insbesondere von Imidazo[1,3,5]triazinonen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bei denen durch die Verbesserung der Microzirkulation eines Gewebes, das eine cGMP metabolisierende Phosphodiesterase enthält, eine Verbesserung und/oder Heilung eine Krankheitsbildes erreicht werden kann.

LeA 36 111

Verwendung von cGMP stimulierenden Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von cGMP stimulierenden Verbindungen, insbesondere von Imidazo[1,3,5]triazinonen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bei denen durch die Verbesserung der Microzirkulation eines Gewebes, das eine cGMP metabolisierende Phosphodiesterase enthält, eine Verbesserung und/oder Heilung einer Krankheitsbildes erreicht werden kann.

10

Verbindungen mit cGMP stimulierender Wirkung sind bekannt.

Die Synthese von Imidazo[1,3,5]triazinonen ist beschrieben in J. Org. Chem. (1979), 44(10), 1740-2; in J. Org. Chem. (1979), 44(22), 3835-9; in J. Org. Chem. (1981), 46 (18), 3681-5 und J. Chem. Res. Synop. (1994), (3), 96-7. Über eine biologische Wirkung wird nicht berichtet.

Imidazo[1,3,5]triazinone mit antiviraler und/oder Antitumorwirkung sind beschrieben in Nucleosides Nucleotides (1987), 6(4), 663-78; in Eur. J. Med. Chem. (1992), 27(3), 259-66; in J. Heterocycl. Chem. (1993), 30(5), 1341-9; in J. Med. Chem. (1995), 38(18), 3558-68 und Biorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(2), 185-8. Die in diesen Literaturstellen genannten Verbindungen wurden meist als Guanin bzw. Guanosin-Analoga hergestellt und sind daher in der Regel in 2-Stellung mit -NH₂, -SH oder -H substituiert. Keine der beschriebenen Verbindungen enthält einen Phenylring oder einen substituierten Phenylring in der 2-Stellung. Von keiner der beschriebenen Verbindungen ist eine inhibitorische Wirkung gegen Phosphodiesterasen beschrieben.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind potente Inhibitoren der cyclischen Guanosin 3',5'-monophophat metabolisierenden Phosphodiesterasen (cGMP - PDE's). Entsprechend der Nomenklatur von Beavo und Reifsnyder (Trends

- 2 -

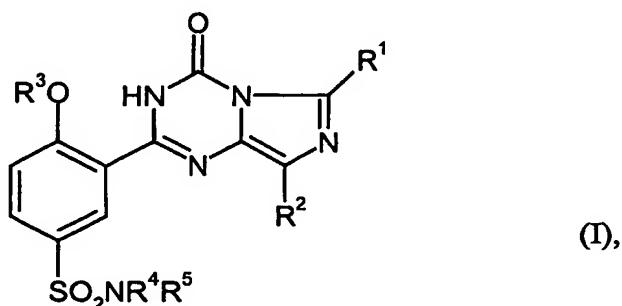
in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) handelt es sich um die Phosphodiesterase Isoenzyme PDE-I, PDE-II und PDE-V.

5 In WO 0147928 sind Imidazo[1,3,5]triazinonen beschrieben, die sich unter anderem für die Behandlung der erektilen Dysfunktion und Impotenz eignen.

Ein Anstieg der cGMP-Konzentration kann zu heilsamen, antiaggregatorischen, anti-thrombotischen, antiproliferativen, antivasospastischen, vasodilatierenden, natriuretischen und diuretischen Effekten führen. Es kann die Kurz- oder Langzeit-10 modulation der vaskulären und kardialen Inotropie, den Herzrhythmus und die kardiale Erregungsleitung beeinflussen (J. C. Stoclet, T. Keravis, N. Komas and C. Lagnier, Exp. Opin. Invest. Drugs (1995), 4 (11), 1081-1100).

15 Die relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur führt zu einer heilsamen Verbesserung der Microzirkulation in Geweben, die cGMP metabolisierende Phosphodiesterasen beinhalten.

20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von cGMP stimulierenden Verbindungen, insbesondere von Imidazo[1,3,5]triazinonen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

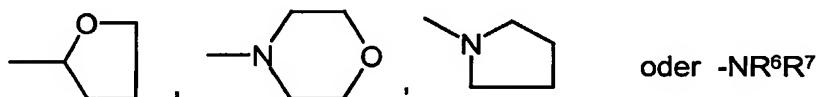
25 R¹ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

- 3 -

15 R^2 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder für (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht,

20 5 R^3 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

25 10 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkoxy, Hydroxy oder für (C₁-C₈)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



30 15 substituiert ist,

20 20 worin

25 25 R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

30 30 und/oder seinerseits (C₁-C₈)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder durch einen Rest der Formel -SO₂NR⁸R⁹ substituiert sind,

35 35 worin

40 40 R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

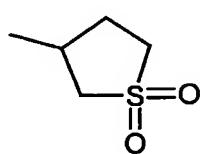
- 4 -

oder

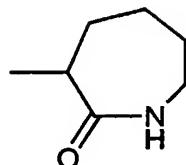
R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht

5 und

R^5 für Reste der Formeln



oder



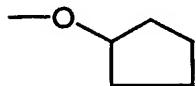
steht

10

oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Acetyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

15



$-NR^{10}R^{11}$ oder $-CH_2-P(O)(OR^{12})(OR^{13})$

substituiert ist,

20

worin

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

25

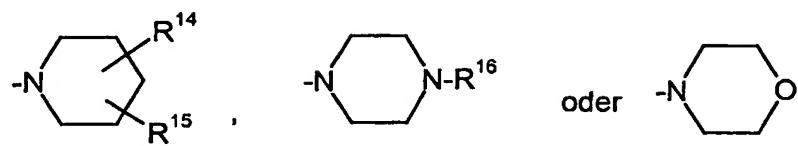
R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

- 5 -

oder

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Reste der Formeln

5



oder

bilden,

worin

10 R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

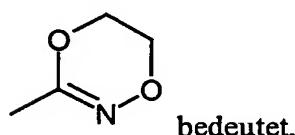
oder

15 R^{14} Wasserstoff bedeutet

und

R^{15} einen Rest der Formel

20



bedeutet,

oder

25 R^{14} und R^{15} gemeinsam einen Rest der Formel =N-O-CH₃ bilden,

R^{16} Wasserstoff oder (C_1 - C_6)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, oder einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet

5

und deren Salze, N-Oxide, Hydrate und Hydrate der Salze sowie isomere Formen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur Behandlung oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie anteriorer ischaemischer optischer Neuropathie und glaukomatoeser optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, insbesondere der diabetischen Gastroparese, zur Behandlung von Störungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilität, vorzeitigen Wehen, Praeeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs, zur Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedächtnisleistung, insbesondere wenn die Störung eine Folge von Demenz ist, zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskulaere Demenz, Schädel-Hirn Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel Hirn Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Vaskulaere Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit kortikobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, neue Variante

der Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Kor-
sakoff-Psychose.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können in stereoisomeren Formen,
5 die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie
Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft die
Verwendung sowohl der Enantiomeren als auch der Diastereomeren oder deren je-
weiligen Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren
in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

10

Die erfindungsgemäß verwendeten Stoffe können auch als Salze vorliegen. Im Rah-
men der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

15

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäß verwendeten
Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden
Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure,
Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfon-
säuren wie beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure,
Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethan-
20 sulfonsäure, Phenylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

20

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der
erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-,
Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet
25 sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di-
bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylamino-
ethanol, Arginin, Lysin, Ethylenediamin oder 2-Phenylethylamin.

25

(C₃-C₈)-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl,
30 Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl
und Cyclohexyl.

(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl bzw. (C₁-C₄)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

5 (C₁-C₆)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

10 15 Halogen steht im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

20 Ein 5- bis 6-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht beispielsweise für Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Imidazolyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl.

25 Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

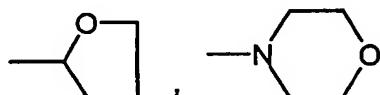
30 R¹ für Methyl oder Ethyl steht,

- 9 -

R^2 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder für (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

R^3 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy oder für (C₁-C₇)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste 10 der Formeln



oder -NR⁶R⁷

substituiert ist,

15

worin

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

20

und/oder seinerseits (C₁-C₇)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder durch einen Rest der Formel -SO₂NH₂ substituiert sind,

25

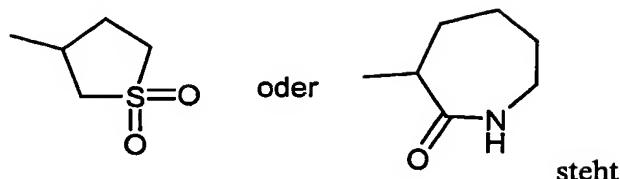
oder

R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht

30 und

- 10 -

R^5 für Reste der Formeln



5

oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Acetyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

10



substituiert ist,

15

worin

R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl be-deuten,

20

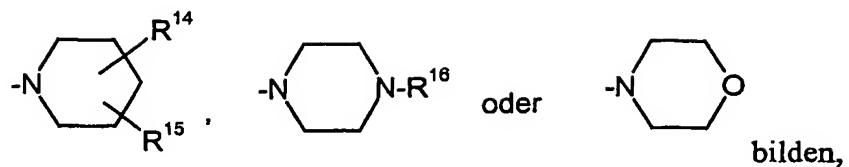
R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl be-deuten,

oder

25

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Reste der Formeln

- 11 -



worin

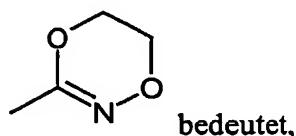
5 R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder (C_1 - C_3)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

10 R^{14} Wasserstoff bedeutet

und

15 R^{15} einen Rest der Formel



oder

20 R^{14} und R^{15} gemeinsam einen Rest der Formel $=N-O-CH_3$ bilden,

25 R^{16} Wasserstoff oder (C_1 - C_5)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, oder
 Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl, Pyrryl oder Thienyl bedeutet

und deren Salze, Hydrate, N-Oxide und isomere Formen.

Besonders bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

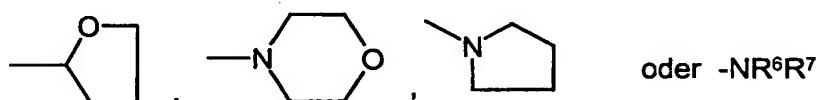
5 in welcher

R^1 für Methyl oder Ethyl steht,

10 R^2 für n-Propyl oder für Cyclopentyl steht,

R^3 für Methyl, Ethyl oder n-Propyl steht,

15 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C_1 - C_3)-Alkoxy, Hydroxy oder für (C_1 - C_6)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C_1 - C_3)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



20 substituiert ist,

worin

25 R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

und/oder seinerseits (C_1 - C_6)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Hydroxy, Methoxy oder durch einen Rest der Formel $-SO_2NH_2$ substituiert sind,

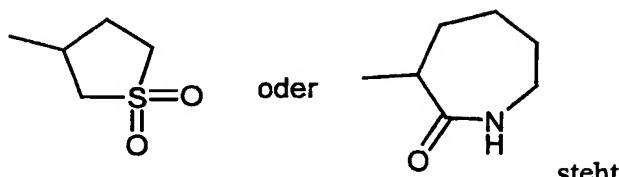
- 13 -

oder

5 R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht

und

10 R^5 für Reste der Formeln



10 steht

oder

15 für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Acetyl, Methoxy oder durch Reste der Formeln



20 substituiert ist,

20 worin

25 R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl be-deuten,

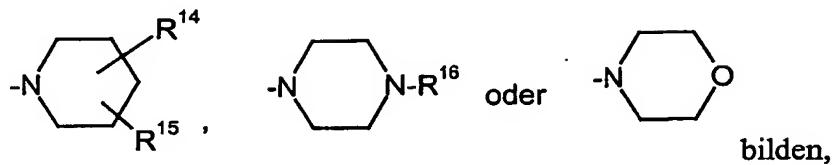
25 R^{12} und R^{13} Methyl bedeuten,

oder

- 14 -

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Reste der Formeln

5



bilden,

worin

10

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen Rest der Formel -(CH₂)₂-OH bedeuten,

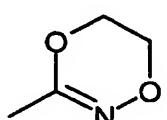
oder

15 R¹⁴ Wasserstoff bedeutet

und

R¹⁵ einen Rest der Formel

20



bedeutet,

oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam einen Rest der Formel =N-O-CH₃ bilden,

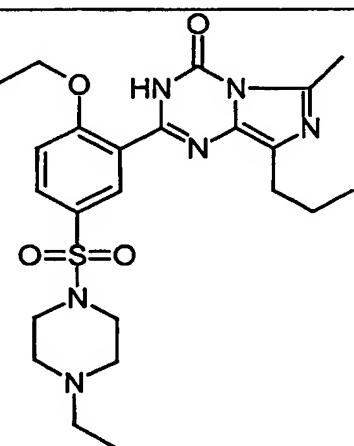
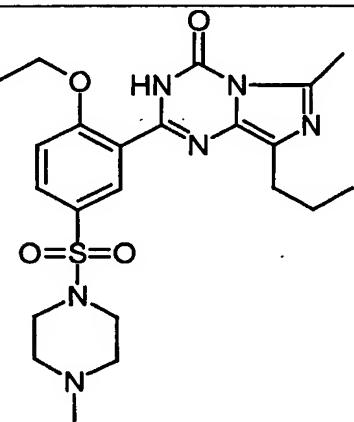
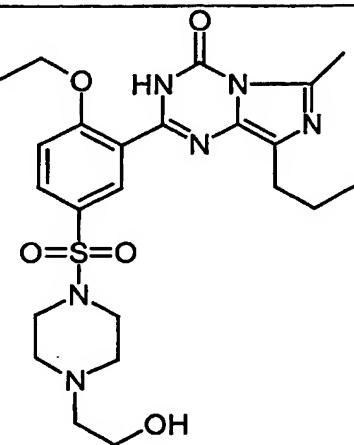
25

R¹⁶ Wasserstoff, Pyrimidyl oder einen Rest der Formel -(CH₂)₂-OH bedeutet

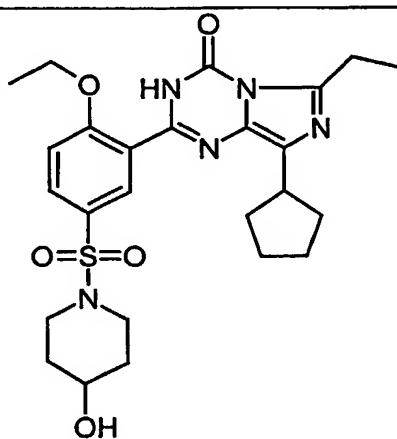
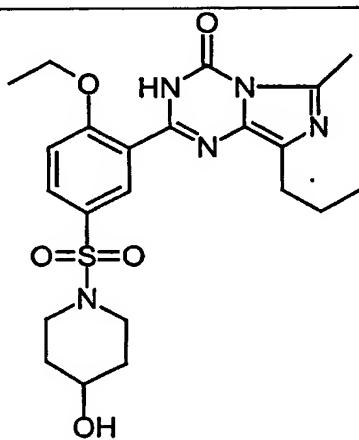
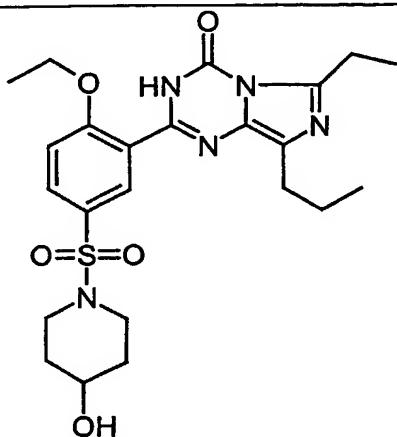
und deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze, N-Oxide und isomere Formen.

Ganz besonders bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung folgender Verbindungen:

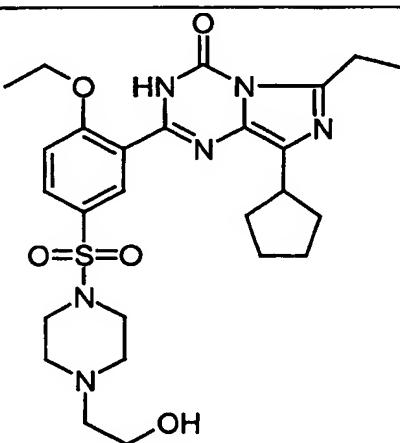
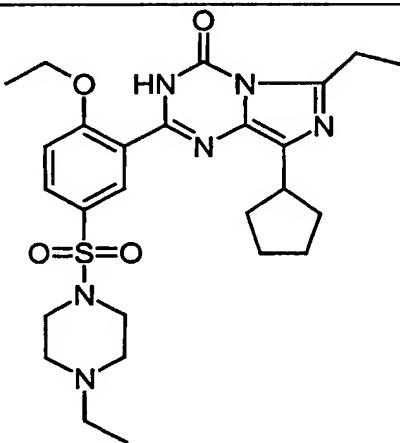
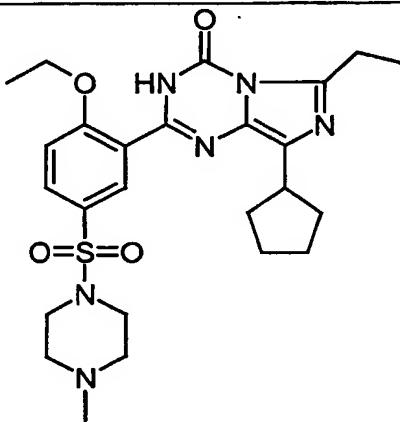
Struktur



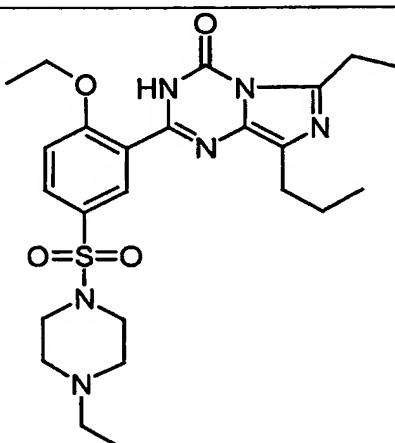
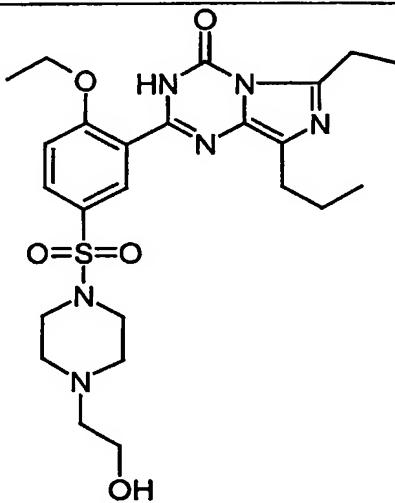
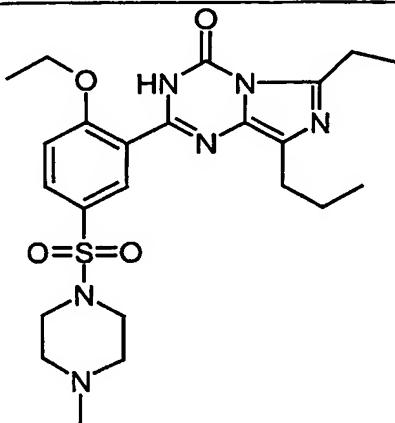
Struktur

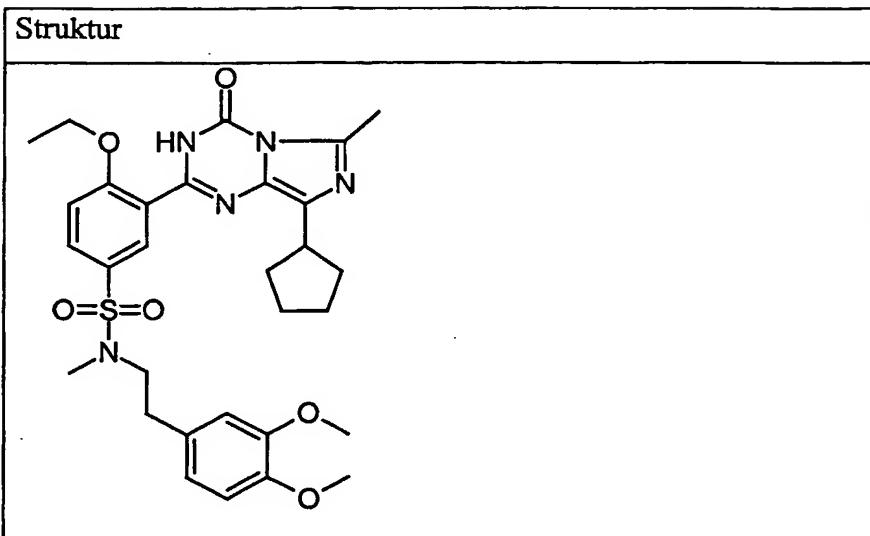


Struktur



Struktur





und deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze, N-Oxide und isomere Formen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen und ihre Herstellung sind in der
5 WO/0147928 beschrieben. Auf die Offenbarung der WO/0147928 wird ausdrücklich
Bezug genommen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind geeignet zur Prophylaxe
und/oder Behandlung von Erkrankungen, bei denen ein Anstieg der cGMP-
10 Konzentration heilsam ist, d.h. Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-
regulierten Vorgängen stehen (im Englischen meist einfach als 'cGMP-related
diseases' bezeichnet).

Die relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur macht sie geeignet für die Be-
15 handlung von Erkrankungen bei denen durch die Verbesserung der Microzirkulation
eines Gewebes, das eine cGMP metabolisierende Phosphodiesterase enthält, eine
Verbesserung und/oder Heilung einer Krankheitsbilden erreicht werden kann.

Dabei führt die Inhibition einer oder mehrerer Phosphodiesterasen zu einer Erhöhung
20 der cGMP-Konzentration. Dadurch sind die Verbindungen interessant für alle

Therapien, in denen eine Erhöhung der cGMP-Konzentration als heilsam angenommen werden kann.

Insbesondere werden die genannten Verbindungen zur Herstellung eines
5 Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit,
Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostata-
hyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur
Behandlung oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliarer
10 Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie
anteriorer ischaemischer optischer Neuropathie und glaukomatoeser optischer
Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, insbesondere der
diabetischen Gastroparese, zur Behandlung von Störungen der Peristaltik von Magen
und Speiseröhre, weiblicher Infertilität, vorzeitigen Wehen, Praeklampsie, Alopecia,
15 Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs.

15 Insbesondere werden die genannten Verbindungen auch zur Herstellung von
Arzneimitteln zur Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der
Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedächtnisleistung,
insbesondere wenn die Störung eine Folge von Demenz ist, zur Verbesserung der
20 Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung nach
kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen
auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und
Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskulaere Demenz,
Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post
25 stroke dementia“), post-traumatisches Schädel-Hirn-Trauma, allgemeine
Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und
Gedächtnisproblemen, Vaskulaere Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen,
Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms,
Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler
30 Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple
Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, neue Variante der

Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose, verwendet.

Die Aktivität der Phosphodiesterasen (PDE's) kann wie folgt bestimmt werden.

5 Die cGMP-stimulierbare PDE II, die cGMP-hemmbar PDE III und die cAMP-spezifische PDE IV wurden entweder aus Schweine- oder Rinderherzmyokard isoliert. Die Ca^{2+} -Calmodulin stimulierbare PDE I wurde aus Schweineaorta, Schweinehirn oder bevorzugt aus Rinderaorta isoliert. Die c-GMP spezifische PDE V wurde aus Schweinedünndarm, Schweineaorta, humanen Blutplättchen und bevorzugt aus Rinderaorta gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Anionenaustauschchromatographie an MonoQ^R Pharmacia im wesentlichen nach der Methode von M. Hoey and Miles D. Houslay, Biochemical Pharmacology, Vol. 40, 193-202 (1990) und C. Lugman et al. Biochemical Pharmacology Vol. 35 1743-1751 (1986).

10

15 Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt in einem Testansatz von 100 μl in 20 mM Tris/HCl-Puffer pH 7,5 der 5 mM MgCl_2 , 0,1 mg/ml Rinderserumalbumin und entweder 800 Bq $^3\text{HcAMP}$ oder $^3\text{HcGMP}$ enthält. Die Endkonzentration der entsprechenden Nucleotide ist 10^{-6} mol/l. Die Reaktion wird durch Zugabe des Enzyms gestartet, die Enzymmenge ist so bemessen, dass während der Inkubationszeit von 20 30 min ca. 50 % des Substrates umgesetzt werden. Um die cGMP stimulierbare PDE II zu testen, wird als Substrat $^3\text{HcAMP}$ verwendet und dem Ansatz 10^{-6} mol/l nicht markiertes cGMP zugesetzt. Um die Ca^{2+} -Calmodulinabhängige PDE I zu testen, werden dem Reaktionsansatz noch 1 μM CaCl_2 und 0,1 μM Calmodulin zugesetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 μl Acetonitril, das 1 mM cAMP und 1 mM AMP enthält, gestoppt. 100 μl des Reaktionsansatzes werden mittels HPLC getrennt und die Spaltprodukte "Online" mit einem Durchflußscintillationszähler quantitativ bestimmt. Es wird die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um 50 % vermindert ist. Zusätzlich wurde zur Testung der "Phosphodiesterase [^3H] cAMP-SPA enzyme assay" und der "Phosphodiesterase [^3H] cGMP-SPA enzyme assay" der Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test wurde nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchsprotokoll durchgeführt. Für 25

30

die Aktivitätsbestimmung der PDE II wurde der [³H] cAMP SPA assay verwendet, wobei dem Reaktionsansatz 10⁻⁶ M cGMP zur Aktivierung des Enzyms zugegeben wurde. Für die Messung der PDE I wurden 10⁻⁷ M Calmodulin und 1 µM CaCl₂ zum Reaktionsansatz zugegeben. Die PDE V wurde mit dem [³H] cGMP SPA assay gemessen.

Die Gedächtnisleistung kann durch einen Objekt-Wiedererkennungstest bestimmt werden. Mit dem Test wird die Fähigkeit von Ratten (und Mäusen), zwischen bekannten und unbekannten Objekten zu unterscheiden, gemessen.

10

Der Test wird wie in Blokland et al, *NeuroReport* 1998, 9, 4205; Ennaceur et al, *Behav. Brain Res.* 1988, 31, 47-59; Ennaceur et al, *Psychopharmacology* 1992, 109, 321-330; Prickaerts et al, *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 125-136 beschrieben, durchgeführt.

15

Die Inhibition einer oder mehrere Phosphodiesterasen dieses Typs führt zu einer Erhöhung der cGMP-Konzentration.

20

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze (z. B. Hydrochloride, Maleinate oder Lactate) und Hydrate können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

25

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung

von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder 5 parenteral, z.B. perlingual, sublingual conjunctival, otisch, buccal, intravenös, nasal, rektal, inhalativ oder als Implantat.

Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration im allgemeinen Dosierungen von 0,001 bis 50 mg/kg vorzugsweise 0,01 mg/kg - 20 mg/kg 10 verabreicht. Bei parenteraler Administration, wie z.B. über Schleimhäute nasal, buccal, inhalativ, ist eine Dosierung von 0,001 mg/kg - 0,5 mg/kg sinnvoll.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von 15 dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer 20 Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind auch zur Anwendung in der Tiermedizin geeignet. Für Anwendungen in der Tiermedizin können die Verbindungen oder ihre nicht toxischen Salze in einer geeigneten Formulierung in 25 Übereinstimmung mit den allgemeinen tiermedizinischen Praxen verabreicht werden. Der Tierarzt kann die Art der Anwendung und die Dosierung nach Art des zu behandelnden Tieres festlegen.

Patentansprüche

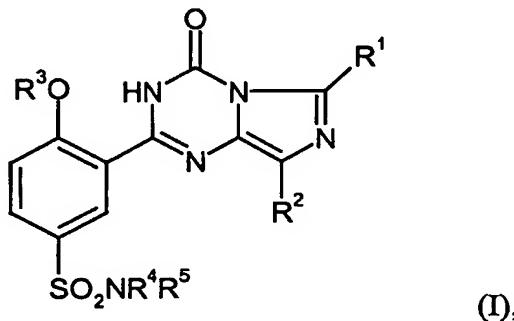
1. Verwendung von cGMP stimulierenden Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bei denen durch die Verbesserung der Microzirkulation eines Gewebes, das eine cGMP metabolisierende Phosphodiesterase enthält, eine Verbesserung und/oder Heilung eine Krankheitsbildes erreicht werden kann.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, zur Behandlung von Störungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilitaet, vorzeitigen Wehen, Praeeklampsie, Alopecia, Psoriasis, dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose und/oder Krebs.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung, zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskulaere Demenz, Schädel-Hirn Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel-Hirn-Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Vaskulaere Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration,

Amyolateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, neue Variante der Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

5

4. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als cGMP stimulierende Verbindung mindestens ein Imidazo[1,3,5]triazinon der allgemeinen Formel (I)

10



in welcher

15

R¹ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

R² für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder
für (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht,

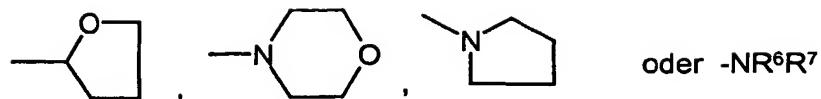
20

R³ für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

25

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkoxy, Hydroxy oder für (C₁-C₈)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

- 26 -



substituiert ist,

5

worin

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-Alkyl bedeuten,

10

und/oder seinerseits ($\text{C}_1\text{-C}_8$)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-Alkoxy, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-Alkyl oder durch einen Rest der Formel $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ substituiert sind,

15

worin

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-Alkyl bedeuten,

20

oder

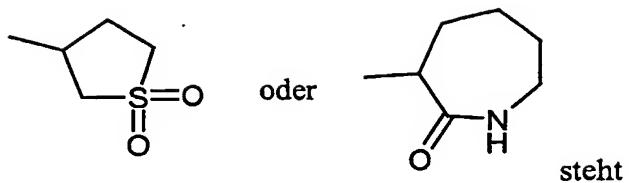
R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht

25

und

R^5 für Reste der Formeln

- 27 -



oder

steht

oder

5

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Acetyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



-NR¹⁰R¹¹ oder -CH₂-P(O)(OR¹²)(OR¹³)

10

substituiert ist,

worin

15

R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

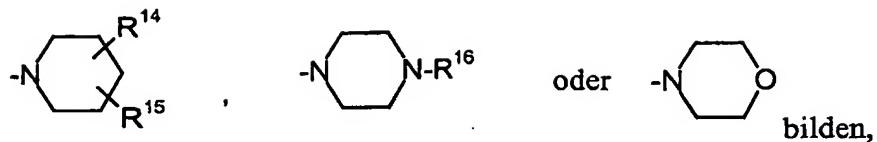
20

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Reste der Formeln

25

- 28 -



worin

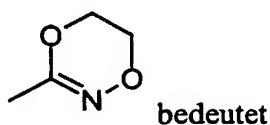
5 R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

10 R^{14} Wasserstoff bedeutet

und

15 R^{15} einen Rest der Formel



oder

20 R^{14} und R^{15} gemeinsam einen Rest der Formel $=N-O-CH_3$ bilden,

R^{16} Wasserstoff oder (C_1 - C_6)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, oder

25 einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet

und deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze, N-Oxide und isomere Formen eingesetzt wird.

5 5. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass als cGMP stimulierende Verbindung, Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

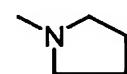
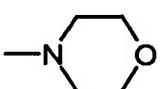
in welcher

10 R^1 für Methyl oder Ethyl steht,

R^2 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder
für (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

15 R^3 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

20 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy oder für (C₁-C₇)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



oder -NR⁶R⁷

25 substituiert ist,

worin

- 30 -

R⁶ und **R⁷** gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

5 und/oder seinerseits (C₁-C₇)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder durch einen Rest der Formel -SO₂NH₂ substituiert sind,

oder

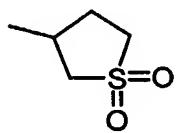
10

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht

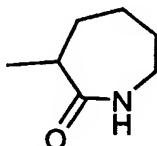
und

15

R⁵ für Reste der Formeln



oder

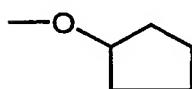


steht

oder

20

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Acetyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



-NR¹⁰R¹¹ oder -CH₂-P(O)(OR¹²)(OR¹³)

25

substituiert ist,

worin

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

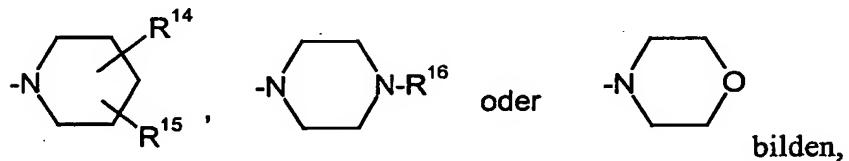
5

R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

oder

10

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Reste der Formeln



15

worin

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

20

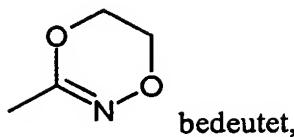
oder

R^{14} Wasserstoff bedeutet

25

und

R^{15} einen Rest der Formel



oder

5 R^{14} und R^{15} gemeinsam einen Rest der Formel $=N-O-CH_3$ bilden,

R^{16} Wasserstoff oder (C_1-C_5)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, oder
Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl, Pyrryl oder Thienyl bedeutet

10

und deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze, N-Oxide und isomere Formen eingesetzt werden.

6. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass als cGMP
15 stimulierende Verbindung, Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eingesetzt werden,

in welcher

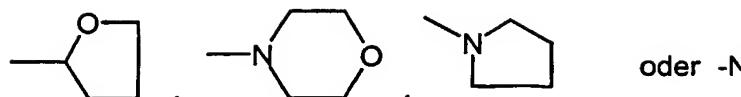
20 R^1 für Methyl oder Ethyl steht,

R^2 für n-Propyl oder für Cyclopentyl steht,

R^3 für Methyl, Ethyl oder n-Propyl steht,

25

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C_1-C_3)-Alkoxy, Hydroxy oder für (C_1-C_6)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, (C_1-C_3)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

5

worin

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

10

und/oder seinerseits ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-Alkyl gegebenenfalls durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, die ihrerseits gegebenenfalls ein bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Hydroxy, Methoxy oder durch einen Rest der Formel $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ substituiert sind,

15

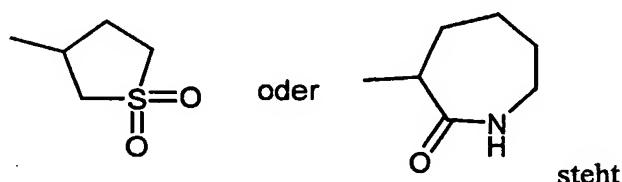
oder

R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht

20

und

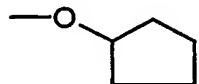
R^5 für Reste der Formeln



25

oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Acetyl, Methoxy oder durch Reste der Formeln



$-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ oder $-\text{CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OR}^{12})(\text{OR}^{13})$

5

substituiert ist,

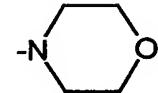
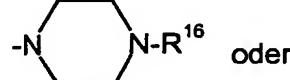
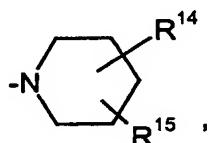
worin

10 R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R^{12} und R^{13} Methyl bedeuten,

15 oder

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Reste der Formeln



20

bilden,

worin

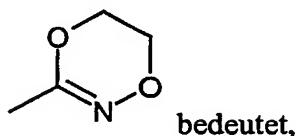
25 R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ bedeuten,

oder

5 R^{14} Wasserstoff bedeutet

und

10 R^{15} einen Rest der Formel



oder

15 R^{14} und R^{15} gemeinsam einen Rest der Formel $=N-O-CH_3$ bilden,

20 R^{16} Wasserstoff, Pyrimidyl oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_2-OH$ bedeutet

25 7. Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bei denen durch die Verbesserung der Microzirkulation eines Gewebes, das eine cGMP metabolisierende Phosphodiesterase enthält, eine Verbesserung und/oder Heilung eine Krankheitsbildes erreicht werden kann, enthaltend mindestens eine cGMP stimulierenden Verbindungen.

8. Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliaer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, zur Behandlung von

Störungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilität, vorzeitigen Wehen, Praeeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose und/oder Krebs, enthaltend mindestens eine cGMP stimulierenden Verbindungen.

5

9. Arzneimittel zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung, zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lern- und/oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskulaere Demenz, Schädel-Hirn Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel-Hirn-Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Vaskulaere Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, neue Variante der Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose, enthaltend mindestens eine cGMP stimulierenden Verbindungen.

10. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 enthaltend als cGMP stimulierende Verbindung mindestens eine Verbindung wie in den Ansprüchen 4 bis 6 definiert.

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: Application No
PCT/ 03/05695A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/53 A61P9/00 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 47928 A (BAYER) 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application claims 1,7-10 ---	1-10
X	WO 01 64677 A (BAYER) 7 September 2001 (2001-09-07) claims 1,7-12 ---	1-3,7-9
X	EP 1 074 258 A (PFIZER PRODUCTS) 7 February 2001 (2001-02-07) claims 1,11 column 7, line 14-18 – line 33-39 ---	1,2,7-9
X	WO 98 17668 A (MERCK PATENT) 30 April 1998 (1998-04-30) claims 1,6,7,9 page 13, line 9-16 ---	1,2,7,9
		-/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

19 September 2003

01/10/2003

Name and mailing address of the ISA

Authorized officer

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Peeters, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern	Application No
PCT/	03/05695

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 54756 A (QUEEN'S UNIVERSITY AT KINGSTON) 21 September 2000 (2000-09-21) claims 1,3,39 page 1, line 8-14 page 17, line 25 -page 18, line 20 ---	1,2,7,9
X	WO 02 42300 A (BAYER) 30 May 2002 (2002-05-30) claims 1,9,10,15 page 15, line 22 -page 17, line 2 ---	1-3,7-9
X	WO 01 83490 A (BAYER) 8 November 2001 (2001-11-08) claims 1,6,8,9 page 3, line 9-29 -----	1-3,7-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/05695

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

The current Claims 1-3 and 7-10 relate to a product or compound defined by a desirable characteristic or property, namely "cGMP-stimulating compounds".

The claims therefore encompass all products, etc., that have this characteristic or property, but the application provides support by the description (PCT Article 5) for only a limited number of such products, etc. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the product, method or compound in terms of the desired result. This lack of clarity too is such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire scope of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, that is the compounds described in Claims 4, 5, 6 and 10 and, as much as possible, the general concept on which the application is based.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte

ication No

PCT/03/05695

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0147928	A 05-07-2001	DE 19962928 A1 DE 10003323 A1 AU 2842001 A BR 0017043 A CA 2395548 A1 CN 1434825 T WO 0147928 A2 EP 1244673 A2 JP 2003519150 T TR 200201638 T2		28-06-2001 02-08-2001 09-07-2001 07-01-2003 05-07-2001 06-08-2003 05-07-2001 02-10-2002 17-06-2003 21-11-2002
WO 0164677	A 07-09-2001	DE 10010067 A1 AU 4063701 A BR 0108853 A CA 2401834 A1 CN 1407986 T WO 0164677 A1 EP 1280805 A1 JP 2003525293 T		06-09-2001 12-09-2001 29-04-2003 07-09-2001 02-04-2003 07-09-2001 05-02-2003 26-08-2003
EP 1074258	A 07-02-2001	AU 4878900 A CA 2314571 A1 EP 1074258 A2 HU 0002963 A2 JP 2001048788 A NZ 518594 A US 2002119974 A1 ZA 200003768 A		01-02-2001 28-01-2001 07-02-2001 28-04-2001 20-02-2001 29-08-2003 29-08-2002 28-01-2002
WO 9817668	A 30-04-1998	DE 19644228 A1 AT 246689 T AU 726639 B2 AU 4945097 A BR 9712652 A CN 1240450 A , B CZ 9901422 A3 DE 59710547 D1 WO 9817668 A1 EP 0934321 A1 HU 9904680 A2 JP 2001502342 T KR 2000052772 A NO 991951 A PL 332970 A1 RU 2197492 C2 SK 50299 A3 TW 457242 B US 6130223 A ZA 9709516 A		30-04-1998 15-08-2003 16-11-2000 15-05-1998 26-10-1999 05-01-2000 14-07-1999 11-09-2003 30-04-1998 11-08-1999 28-05-2000 20-02-2001 25-08-2000 17-06-1999 25-10-1999 27-01-2003 13-03-2000 01-10-2001 10-10-2000 12-05-1998
WO 0054756	A 21-09-2000	US 6310052 B1 AU 3267300 A WO 0054756 A2 CA 2364493 A1 EP 1163029 A2 JP 2002539152 T US 2002147234 A1 US 2002177622 A1		30-10-2001 04-10-2000 21-09-2000 21-09-2000 19-12-2001 19-11-2002 10-10-2002 28-11-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern Application No
PCT/03/05695

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 0054756	A	US	2002016311	A1	07-02-2002
WO 0242300	A	30-05-2002	DE	10057751 A1	23-05-2002
			AU	1602802 A	03-06-2002
			CA	2429309 A1	30-05-2002
			WO	0242300 A1	30-05-2002
			EP	1339717 A1	03-09-2003
WO 0183490	A	08-11-2001	DE	10021069 A1	31-10-2001
			AU	5630501 A	12-11-2001
			WO	0183490 A1	08-11-2001

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internat es Aktenzeichen
PCT/ 03/05695A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/53 A61P9/00 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 47928 A (BAYER) 5. Juli 2001 (2001-07-05) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,7-10 ---	1-10
X	WO 01 64677 A (BAYER) 7. September 2001 (2001-09-07) Ansprüche 1,7-12 ---	1-3,7-9
X	EP 1 074 258 A (PFIZER PRODUCTS) 7. Februar 2001 (2001-02-07) Ansprüche 1,11 Spalte 7, Zeile 14-18 – Zeile 33-39 ---	1,2,7-9
X	WO 98 17668 A (MERCK PATENT) 30. April 1998 (1998-04-30) Ansprüche 1,6,7,9 Seite 13, Zeile 9-16 ---	1,2,7,9
		-/-

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zwölfeinhalb erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19. September 2003

01/10/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Peeters, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 54756 A (QUEEN'S UNIVERSITY AT KINGSTON) 21. September 2000 (2000-09-21) Ansprüche 1,3,39 Seite 1, Zeile 8-14 Seite 17, Zeile 25 -Seite 18, Zeile 20 ----	1,2,7,9
X	WO 02 42300 A (BAYER) 30. Mai 2002 (2002-05-30) Ansprüche 1,9,10,15 Seite 15, Zeile 22 -Seite 17, Zeile 2 ----	1-3,7-9
X	WO 01 83490 A (BAYER) 8. November 2001 (2001-11-08) Ansprüche 1,6,8,9 Seite 3, Zeile 9-29 -----	1-3,7-9

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. -
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr. -
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-3,7-10 beziehen sich auf ein Produkt/eine Verbindung/ , jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich: "cGMP stimulierende Verbindungen".

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt/Verfahren/die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die in Ansprüchen 4,5,6,und 10 beschrieben Verbindungen und, so weit wie möglich, auf die allgemeine Idee die der Anmeldung unterliegt.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

zu welcher Patentfamilie gehören

Internat.

Vikenzeichen

PCT/

03/05695

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0147928	A	05-07-2001		DE 19962928 A1 DE 10003323 A1 AU 2842001 A BR 0017043 A CA 2395548 A1 CN 1434825 T WO 0147928 A2 EP 1244673 A2 JP 2003519150 T TR 200201638 T2		28-06-2001 02-08-2001 09-07-2001 07-01-2003 05-07-2001 06-08-2003 05-07-2001 02-10-2002 17-06-2003 21-11-2002
WO 0164677	A	07-09-2001		DE 10010067 A1 AU 4063701 A BR 0108853 A CA 2401834 A1 CN 1407986 T WO 0164677 A1 EP 1280805 A1 JP 2003525293 T		06-09-2001 12-09-2001 29-04-2003 07-09-2001 02-04-2003 07-09-2001 05-02-2003 26-08-2003
EP 1074258	A	07-02-2001		AU 4878900 A CA 2314571 A1 EP 1074258 A2 HU 0002963 A2 JP 2001048788 A NZ 518594 A US 2002119974 A1 ZA 200003768 A		01-02-2001 28-01-2001 07-02-2001 28-04-2001 20-02-2001 29-08-2003 29-08-2002 28-01-2002
WO 9817668	A	30-04-1998		DE 19644228 A1 AT 246689 T AU 726639 B2 AU 4945097 A BR 9712652 A CN 1240450 A , B CZ 9901422 A3 DE 59710547 D1 WO 9817668 A1 EP 0934321 A1 HU 9904680 A2 JP 2001502342 T KR 2000052772 A NO 991951 A PL 332970 A1 RU 2197492 C2 SK 50299 A3 TW 457242 B US 6130223 A ZA 9709516 A		30-04-1998 15-08-2003 16-11-2000 15-05-1998 26-10-1999 05-01-2000 14-07-1999 11-09-2003 30-04-1998 11-08-1999 28-05-2000 20-02-2001 25-08-2000 17-06-1999 25-10-1999 27-01-2003 13-03-2000 01-10-2001 10-10-2000 12-05-1998
WO 0054756	A	21-09-2000		US 6310052 B1 AU 3267300 A WO 0054756 A2 CA 2364493 A1 EP 1163029 A2 JP 2002539152 T US 2002147234 A1 US 2002177622 A1		30-10-2001 04-10-2000 21-09-2000 21-09-2000 19-12-2001 19-11-2002 10-10-2002 28-11-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

zur selben Patentfamilie gehören

Intern

Aktenzeichen

PCT/03/05695

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0054756	A	US	2002016311 A1		07-02-2002
WO 0242300	A	30-05-2002	DE 10057751 A1		23-05-2002
			AU 1602802 A		03-06-2002
			CA 2429309 A1		30-05-2002
			WO 0242300 A1		30-05-2002
			EP 1339717 A1		03-09-2003
WO 0183490	A	08-11-2001	DE 10021069 A1		31-10-2001
			AU 5630501 A		12-11-2001
			WO 0183490 A1		08-11-2001